

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

26 Aprile 2021

COVID-19 Vaccine Janssen: collegamento tra il vaccino e l'insorgenza di trombosi in combinazione con trombocitopenia

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Janssen-Cilag International NV in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali e AIFA desidera informarLa di quanto segue:

Elementi chiave

- **Una combinazione di trombosi e trombocitopenia, in alcuni casi accompagnate da sanguinamento, è stata osservata molto raramente in seguito alla vaccinazione con COVID-19 Vaccine Janssen. Un ruolo causale del vaccino è considerato plausibile.**
- **Questi casi si sono verificati entro le prime tre settimane successive alla vaccinazione e prevalentemente in donne di età inferiore ai 60 anni.**
- **In questa fase non sono stati identificati fattori di rischio specifici.**
- **Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di tromboembolia e/o trombocitopenia.**
- **I soggetti vaccinati devono essere istruiti a consultare immediatamente un medico se sviluppano sintomi di tromboembolia e/o trombocitopenia, dopo la vaccinazione.**
- **La trombosi in combinazione con la trombocitopenia richiede una gestione clinica specializzata. Consultare le linee guida applicabili e/o specialisti (ad es. ematologi, specialisti nella coagulazione) per diagnosticare e trattare questa condizione clinica.**

Informazioni sugli aspetti di sicurezza

COVID-19 Vaccine Janssen sospensione iniettabile è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia da nuovo coronavirus (COVID-19), causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

In seguito alla vaccinazione con COVID-19 Vaccine Janssen, è stata osservata molto raramente una combinazione di trombosi e trombocitopenia, in alcuni casi accompagnata da sanguinamento. Questa include casi gravi di trombosi venosa in siti insoliti come il seno venoso cerebrale, la vena splancnica, nonché trombosi arteriosa in concomitanza con trombocitopenia, anche ad esito fatale. Questi eventi si sono verificati entro le prime tre settimane successive alla vaccinazione, prevalentemente in donne di età inferiore ai 60 anni.

Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di tromboembolia e/o trombocitopenia. I soggetti vaccinati devono essere istruiti a consultare immediatamente un

medico se sviluppano sintomi quali respiro affannoso, dolore toracico, gonfiore alle gambe, o dolore addominale persistente dopo la vaccinazione. Inoltre, chiunque manifesti sintomi neurologici tra cui cefalea severa o persistente o visione offuscata dopo la vaccinazione, oppure chi manifesti ecchimosi (petecchie) in una sede diversa da quella della vaccinazione dopo alcuni giorni, deve consultare immediatamente un medico.

In molti dei casi con concomitante trombosi e trombocitopenia, i test per gli anticorpi anti-fattore piastrinico (PF)-4 sono risultati positivi o fortemente positivi. Un'analisi estesa per altri potenziali meccanismi che potrebbero causare trombosi e/o trombocitopenia è stata effettuata per una parte minoritaria di questi casi; tuttavia, non è stata trovata nessuna altra alterazione che possa essere presa in considerazione per spiegare gli eventi osservati. Nondimeno, l'esatto meccanismo fisiopatologico che causa l'insorgenza di questi eventi trombotici non è ancora stato definito. In questa fase non sono stati identificati fattori di rischio specifici.

La trombosi in combinazione con la trombocitopenia richiede una gestione clinica specializzata. Gli operatori sanitari devono consultare le linee guida applicabili e/o consultare degli specialisti (ad es. ematologi, specialisti nella coagulazione) per diagnosticare e trattare la condizione.

Il Comitato per la Valutazione del Rischio in Farmacovigilanza, PRAC, uno dei Comitati scientifici di EMA, ha effettuato un'indagine approfondita che ha incluso una revisione delle segnalazioni di casi di trombi e trombocitopenia nei soggetti che avevano ricevuto il vaccino e ha anche valutato un'analisi osservato/atteso.

In base alle evidenze disponibili, il PRAC ha raccomandato un aggiornamento delle informazioni del prodotto per rispecchiare le attuali conoscenze su questo aspetto di sicurezza. Questo comporta un aggiornamento del paragrafo delle avvertenze, così come l'inserimento della trombosi in combinazione con trombocitopenia come reazione avversa con una frequenza molto rara.

Invito alla segnalazione

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare tutte le sospette reazioni avverse associate all'uso di COVID-19 Vaccine Janssen in conformità con il sistema nazionale di segnalazione spontanea:

Agenzia Italiana del Farmaco sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

▼ Questo medicinale è soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò consente una rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it/>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA
CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

3 Giugno 2021

VAXZEVRIA/COVID-19 Vaccine AstraZeneca: rischio di insorgenza di trombosi in combinazione con trombocitopenia – Aggiornamento

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

In riferimento alle precedenti note informative importanti inviati in data 24 Marzo e 13 Aprile, 2021, AstraZeneca AB in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali e AIFA desidera informarLa di quanto segue:

Elementi chiave

- **Vaxzevria è controindicato nei soggetti che hanno presentato sindrome trombotica trombocitopenica (TTS) in seguito alla precedente vaccinazione con Vaxzevria.**
- **La TTS richiede una gestione clinica specializzata. Gli operatori sanitari devono consultare le linee guida applicabili e/o consultare specialisti (ad esempio, ematologi, specialisti nella coagulazione) per diagnosticare e trattare questa condizione.**
- **I soggetti con diagnosi di trombocitopenia insorta entro tre settimane dalla vaccinazione con Vaxzevria devono essere attivamente valutati per segni di trombosi. Allo stesso modo, i soggetti che presentino trombosi entro tre settimane dalla vaccinazione devono essere valutati per trombocitopenia.**

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Vaxzevria (RCP) è stato aggiornato di conseguenza con le seguenti informazioni:

Ulteriori Informazioni

Vaxzevria è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

Una combinazione di trombosi e trombocitopenia, in alcuni casi accompagnata da sanguinamento, è stata osservata molto raramente dopo la vaccinazione con Vaxzevria. Tale manifestazione include casi gravi che si presentano come trombosi venosa, anche in siti di insorgenza insoliti, come la trombosi cerebrale dei seni venosi, e la trombosi venosa splanchnica, nonché la trombosi arteriosa in concomitanza con la trombocitopenia. Alcuni casi hanno avuto un esito fatale. La maggior parte di

questi casi si è verificata nelle prime tre settimane successive alla vaccinazione e si è verificata soprattutto nelle donne di età inferiore ai 60 anni.

Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di tromboembolia e/o trombocitopenia. I soggetti vaccinati devono essere istruiti a consultare immediatamente un medico se sviluppano sintomi quali respiro affannoso, dolore toracico, gonfiore alle gambe, dolore alle gambe, dolore addominale persistente dopo la vaccinazione. Inoltre, chiunque manifesti sintomi neurologici tra cui cefalea severa o persistente, visione annebbiata, confusione o convulsioni dopo la vaccinazione oppure ecchimosi (petecchia) in una sede diversa da quella della vaccinazione dopo alcuni giorni, deve consultare immediatamente un medico.

Gli individui con diagnosi di trombocitopenia entro tre settimane dalla vaccinazione devono essere attivamente studiati per segni di trombosi. Allo stesso modo, gli individui che presentano trombosi entro tre settimane dalla vaccinazione devono essere valutati per la trombocitopenia.

Invito alla segnalazione

Gli operatori sanitari devono segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa associata all'uso di Vaxzevria in conformità con il sistema nazionale di segnalazione spontanea.

E' possibile segnalare una sospetta reazione avversa a:

Agenzia Italiana del Farmaco sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Si prega di notare l'importanza di segnalare il nome del prodotto vaccinale e i dettagli del lotto.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it/>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 Giugno 2021
EMA/319520/2021

Vaxzevria: l'EMA ne sconsiglia l'uso in persone con storia di sindrome da aumentata permeabilità capillare

Il Comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha stabilito che le persone che hanno precedentemente avuto la sindrome da aumentata permeabilità capillare non devono essere vaccinate con Vaxzevria (ex vaccino COVID-19 AstraZeneca). Il Comitato ha, inoltre, deciso che la sindrome da aumentata permeabilità capillare deve essere aggiunta alle Informazioni sul Prodotto come nuovo effetto indesiderato del vaccino, insieme a un'avvertenza per sensibilizzare gli operatori sanitari e i pazienti su questo rischio.

Il PRAC ha effettuato una revisione approfondita di 6 casi di sindrome da aumentata permeabilità capillare in persone che avevano ricevuto Vaxzevria.¹ La maggior parte dei casi si è verificata nelle donne ed entro 4 giorni dalla vaccinazione. Tre delle persone colpite avevano una storia di sindrome da aumentata permeabilità capillare e uno di loro successivamente è deceduto. Al 27 maggio 2021, nell'UE/EEA e nel Regno Unito sono state somministrate più di 78 milioni di dosi di Vaxzevria.²

La sindrome da aumentata permeabilità capillare è una condizione molto rara e grave che causa perdita di liquidi dai piccoli vasi sanguigni (capillari), con conseguente gonfiore, principalmente alle braccia e alle gambe, bassa pressione sanguigna, maggiore densità del sangue e bassi livelli ematici di albumina (un'importante proteina ematica).

Gli operatori sanitari devono essere consapevoli dei segni e dei sintomi della sindrome da aumentata permeabilità capillare e del rischio di recidiva nelle persone nelle quali è stata precedentemente diagnosticata tale condizione.

Le persone che sono state vaccinate con Vaxzevria devono cercare assistenza medica immediata se manifestano un rapido gonfiore delle braccia e delle gambe, o un improvviso aumento di peso, nei giorni successivi alla vaccinazione. Questi sintomi sono spesso associati alla sensazione di svenimento (a causa della bassa pressione sanguigna).

Il PRAC continuerà a monitorare i casi riferiti alla sindrome e intraprenderà tutte le ulteriori azioni necessarie. Il PRAC ha anche chiesto ad AstraZeneca, la società che commercializza Vaxzevria, ulteriori

¹ Sono stati esaminati un totale di 14 segnalazioni di sindrome da aumentata permeabilità capillare; sei avevano informazioni sufficienti per un'ulteriore valutazione e sono stati considerati casi confermati di sindrome da aumentata permeabilità capillare.

² EEA: 40.4 milioni (<https://gap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#distribution-tab>); UK: 24.3 milioni di prime dosi e 13.4 milioni di seconde dosi (<https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>)



informazioni per definire il possibile meccanismo dello sviluppo della sindrome da aumentata permeabilità capillare in seguito alla vaccinazione.

Informazioni per i pazienti

- Si è verificato un numero molto ridotto di casi di sindrome da aumentata permeabilità capillare in persone che hanno ricevuto Vaxzevria (precedentemente denominato vaccino COVID-19 AstraZeneca).
- Non deve esserle somministrato Vaxzevria se ha avuto in precedenza la sindrome da aumentata permeabilità capillare.
- La sindrome da aumentata permeabilità capillare è una condizione grave. La probabilità che si verifichi tale condizione è molto bassa, ma i vaccinati devono comunque essere consapevoli dei sintomi, in modo da poter ricorrere ad un trattamento medico tempestivo per favorire la ripresa ed evitare complicazioni.
- È necessario rivolgersi immediatamente a un medico se si manifestano i seguenti sintomi nei giorni successivi alla vaccinazione, che possono manifestarsi insieme alla sensazione di svenimento (a causa della pressione sanguigna bassa):
 - rapido gonfiore delle braccia e delle gambe
 - aumento di peso improvviso.
- Parli con il suo medico o contatti le autorità sanitarie nazionali competenti per domande sull'uso del vaccino nel suo Paese.

Informazioni per gli operatori sanitari

- L'EMA ha esaminato i casi di sindrome da aumentata permeabilità capillare in persone che hanno ricevuto Vaxzevria (ex vaccino COVID-19 AstraZeneca).
- Gli operatori sanitari non devono somministrare Vaxzevria a chiunque abbia una storia di sindrome da aumentata permeabilità capillare.
- La sindrome da aumentata permeabilità capillare è una condizione molto rara e grave, che può essere fatale se non trattata. Provoca fuoriuscita di liquidi dai capillari, con conseguente edema che colpisce principalmente gli arti, ipotensione, emoconcentrazione e ipoalbuminemia.
- Gli operatori sanitari devono essere consapevoli del rischio di recidiva della sindrome da aumentata permeabilità capillare in persone che hanno precedentemente sofferto di tale condizione.
- Gli operatori sanitari devono essere consapevoli dei segni e dei sintomi della sindrome da aumentata permeabilità capillare. I pazienti con un episodio acuto di sindrome da aumentata permeabilità capillare in seguito alla vaccinazione richiedono un trattamento tempestivo e possono richiedere un monitoraggio specialistico continuo e una terapia intensiva di supporto.
- Gli operatori sanitari devono informare le persone che ricevono il vaccino che devono consultare un medico se hanno i seguenti sintomi nei giorni successivi alla vaccinazione, che possono essere associati a sensazione di svenimento (a causa della pressione sanguigna bassa):
 - edema alle estremità

- aumento di peso improvviso.
- Le Informazioni sul Prodotto verranno aggiornate per includere una controindicazione nelle persone con una storia di sindrome da aumentata permeabilità capillare. La condizione sarà anche inserita come effetto indesiderato con una frequenza sconosciuta.

Verrà inviata una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) che prescrivono, dispensano o somministrano il vaccino. La DHPC sarà inoltre disponibile su una [pagina dedicata](#) sul sito web dell'EMA.

Maggiori informazioni sul medicinale

Vaxzevria (precedentemente COVID-19 Vaccine AstraZeneca) è un vaccino per la prevenzione della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) nelle persone di età pari o superiore a 18 anni. Il COVID-19 è causato dal virus SARS-CoV-2. Vaxzevria è costituito da un altro virus (della famiglia degli adenovirus) che è stato modificato per contenere il gene per la produzione della proteina S da SARS-CoV-2. Il vaccino non contiene il virus stesso e non può causare il COVID-19.

Gli effetti indesiderati più comuni sono generalmente lievi o moderati e migliorano entro pochi giorni dalla la vaccinazione.

Maggiori informazioni sulla procedura

Questa revisione è stata effettuata nel contesto di un segnale di sicurezza. Un segnale di sicurezza è un'informazione su un evento avverso nuovo o non completamente documentato che è potenzialmente causato da un medicinale come un vaccino e che richiede ulteriori indagini.

La revisione è stata effettuata dal comitato responsabile per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA, il comitato responsabile della valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali per uso umano. Le raccomandazioni del PRAC saranno presentate al comitato per la medicina umana dell'EMA, CHMP, per l'approvazione.

La valutazione scientifica dell'EMA è alla base dell'uso sicuro ed efficace dei vaccini COVID-19. Le raccomandazioni dell'EMA sono la base su cui i singoli Stati membri dell'UE progetteranno e implementeranno le proprie campagne di vaccinazione nazionali. Queste possono variare da Paese a Paese a seconda delle esigenze e circostanze nazionali, come i tassi di infezione, le popolazioni prioritarie da vaccinare, la disponibilità dei vaccini e i tassi di ospedalizzazione.